



TITLE:

2,8-Dihydroxyadenine結石について

AUTHOR(S):

武本, 征人; 永野, 俊介

CITATION:

武本, 征人 ...[et al]. 2,8-Dihydroxyadenine結石について. 泌尿器科紀要
1979, 25(3): 265-270

ISSUE DATE:

1979-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122399>

RIGHT:

2, 8-Dihydroxyadenine 結石について

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

武 本 征 人

兵庫県立西宮病院泌尿器科（主任：永野俊介医長）

永 野 俊 介

UROLITHIASIS CONTAINING
2,8-DIHYDROXYADENINE: REPORT OF A CASE

Masato TAKEMOTO

*From the Department of Urology, Osaka University Hospital**(Director: Prof. T. Sonoda)*

Shunsuke NAGANO

*From the Department of Urology, Nishinomiya Prefectural Hospital**(Director: Dr. S. Nagano)*

A case of a giant vesical stone containing 2, 8-dihydroxyadenine was presented.

The patient was 24-year-old man who had frequently passed small stones with dysuria since age of 8 years. In September 1972, with dysuria, high fever and general fatigue, he was admitted to Nishinomiya Prefectural Hospital. Uric acid levels in serum and urine were 10.6 mg/dl and 13 mg/day respectively, and there were also significant rises of serum creatinine and BUN levels, so that he was diagnosed to be already in uremic stage. X ray examinations showed a giant vesical stone and stag-horn calculus in the left kidney. On september 8, 1972, cystolithotomy was performed uneventfully.

The removed vesical stone was 5.0×4.2×4.0 cm in size and 100 g in weight, and analysis by infrared spectroscopy showed a mixture of struvite and a purine compound. Neither uric acid, urate nor xanthine was contained.

In March 1973, there were further rises of serum creatinine and BUN levels, therefore he was advised to be controlled by hemodialysis. Since this time, he stopped to visit Nishinomiya Prefectural Hospital.

Six years later, the removed vesical stone was more precisely analyzed again by infrared spectroscopy. This study showed a mixture of struvite or newberyite and 2, 8-dihydroxyadenine.

The literatures were reviewed about the calculogenesis of 2, 8-dihydroxyadenine.

2, 8-dihydroxyadenine はプリン体代謝終末産物の1つであるが、この物質を主成分とする尿路結石症はきわめて稀なものであり、わずか3例^{1,2)}の報告を認めるにすぎない。1972年9月、県立西宮病院で治療した膀胱結石の1症例について当初その成分が不明であったが、最近の再検討によって 2, 8-dihydroxyadenine およびリン酸マグネシウムアンモニウムあるいは第2リン酸マグネシウムであることが判明したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例：田○和○，24歳，男子。

初診：1972年9月1日。

主訴：排尿困難および発熱。

家族歴：不詳。

既往歴：19歳時，虫垂切除術。

現病歴：8歳ごろより排尿困難と共に小結石を頻回に排出するようになったが，その都度対症的治療がな

されていた。1971年9月頃より発熱および左側側腹部痛が出現し、近医でストレプトマイシンおよびカナマイシンの注射を受け、一旦解熱したが強度の難聴が出現した。その後も発熱をくり返し、排尿困難および全身倦怠感が増強してきたため県立西宮病院泌尿器科に入院した。

初診時現症：難聴を認めるが、知能の発育遅延や神経学的異常を認めない。体格は中等度、栄養は不良である。眼瞼結膜に貧血を認める。胸部理学所見に異常を認めない。腹部には虫垂切除術創があり、左腎部および膀胱部に軽度の圧痛を認める。

一般検査成績：血圧、108～48 mmHg。一般検血；RBC $278 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 9.2 g/dl、Ht 28%、WBC

7800/mm³。血液化学；Na 131 mEq/L、K 5.1 mEq/L、Cl 100 mEq/L、BUN 66 mg/dl、クレアチニン11.4 mg/dl、Ca 8.8 mg/dl、Pi 7.0 mg/dl、尿酸 10.6 mg/dl。肝機能；total protein 8.4 g/dl、A/G 1.4、黄疸指数 3、GPT 17u、GOT 34u、アルカリフォスファターゼ 11.0 K. A. u. PSP 排泄試験；15, 30, 60分値いずれもに0%、120分値8%。尿化学；Ca 13 mg/day、Pi 130mg/day、尿酸 210 mg/day。検尿所見；外観黄色濁、尿 pH 6.0、蛋白(+)、糖(+)、ウロビリノーゲン正常。尿沈渣、赤血球(+)、白血球(++)、小円形細胞(+)、細菌(+)。尿一般細菌培養同定は施行していない。

X線検査所見：胸部には特に異常を認めない。KUBでは左腎部にサンゴ状の淡いX線不透過陰影を認め、右腎には萎縮がみられた(Fig. 1)。膀胱部には巨大な楕円形の層構造を有するやはり淡いX線不透過陰影を認めた(Fig. 2)。

内視鏡所見：膀胱頸部は挙上し、浮腫が著明であった。また表面が凹凸不整な茶かっ色の巨大な膀胱結石の一部が観察された。

以上から尿毒症、左腎結石症、右萎縮腎および膀胱結石症と診断し、同年9月8日、腰椎麻酔下に膀胱切

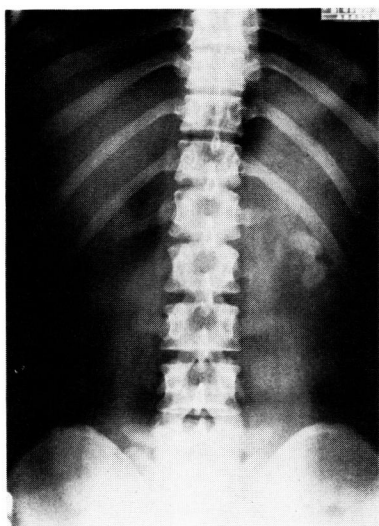


Fig. 1. KUB

淡いX線不透過性を示す左サンゴ状結石と右腎の萎縮を認める。

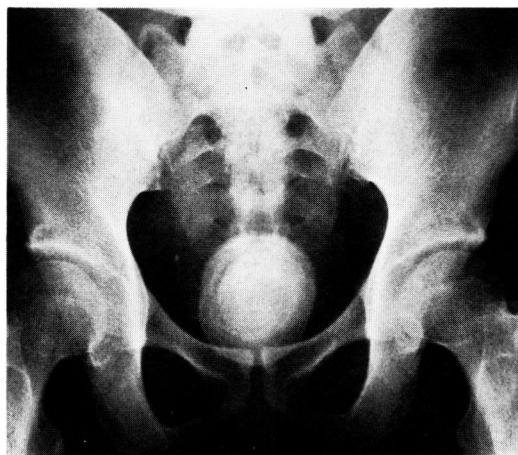


Fig. 2. KUB

淡いX線不透過性を示す巨大な膀胱結石を認める。

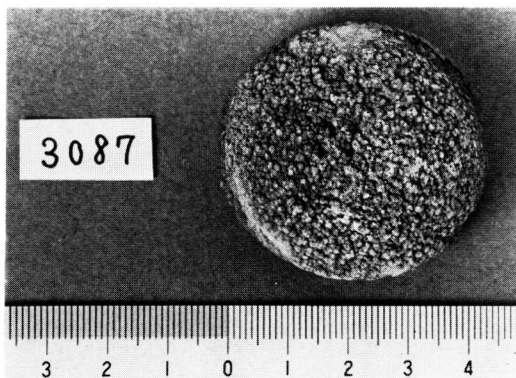


Fig. 3. 結石表面。

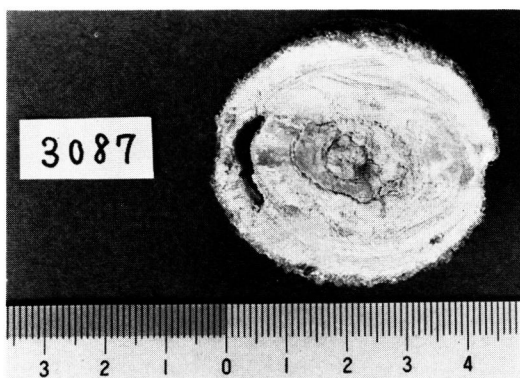


Fig. 4. 結石剖面。

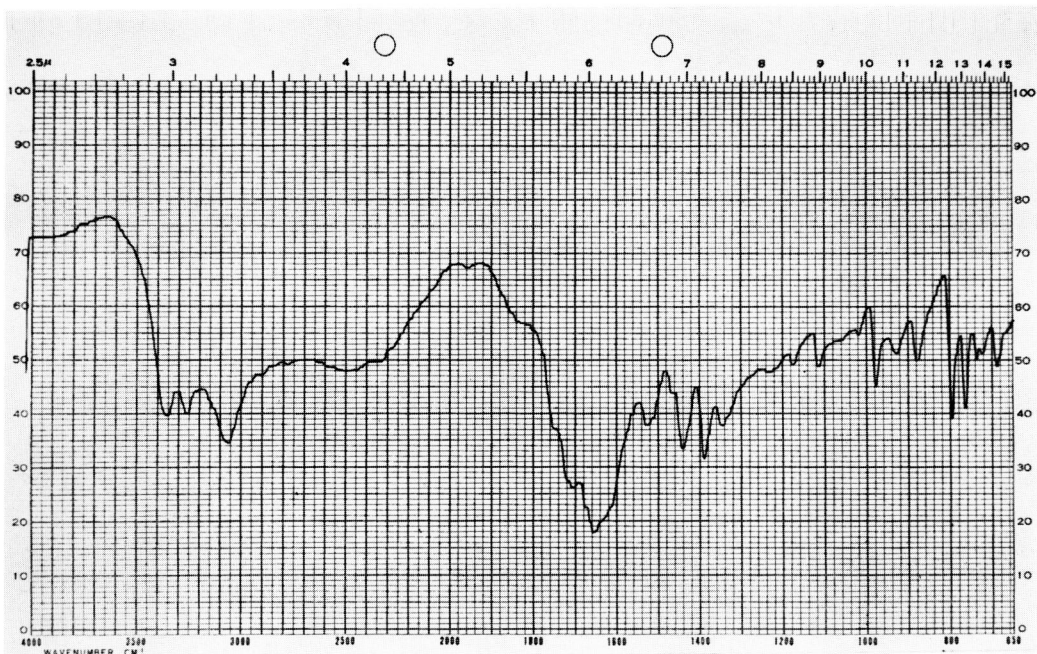


Fig. 5. 結石中心部の赤外線分光分析図, 赤外線吸収スペクトルは2,8-dihydroxyadenine を示す.

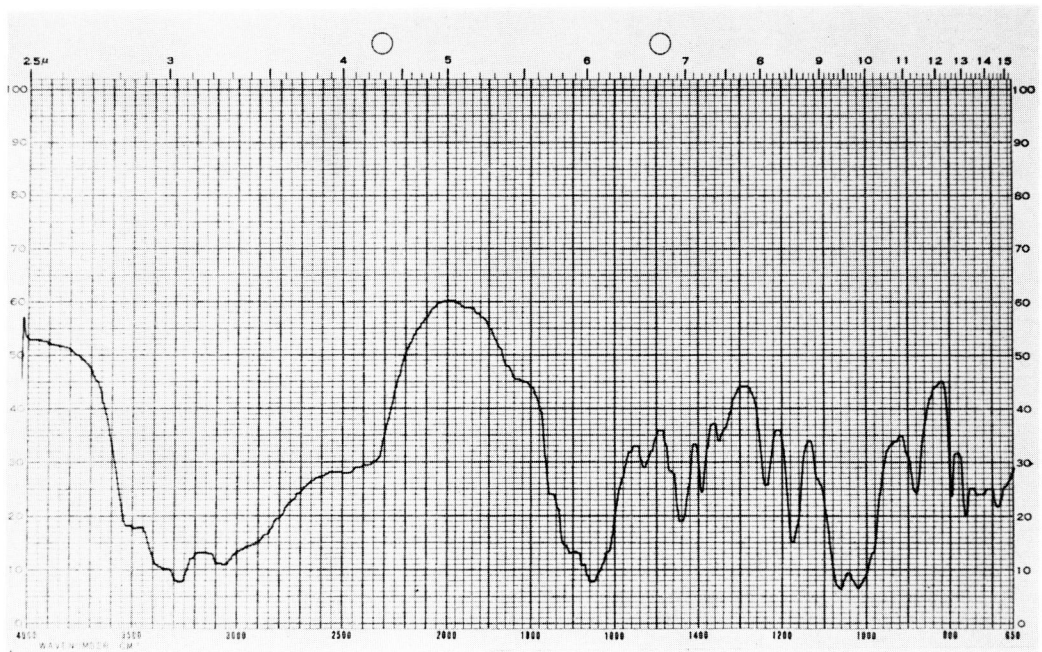


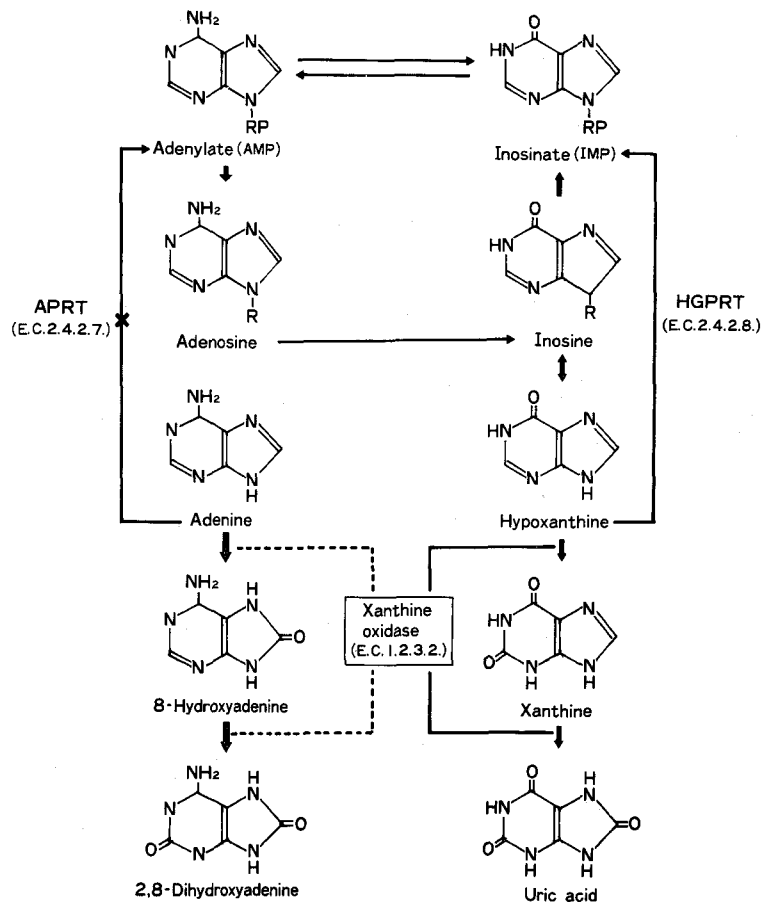
Fig. 6. 結石中間層の赤外線分光分析図, 2,8-dihydroxyadenine と newberyite の混合を示す.

石術を施行した。手術時、膀胱粘膜の浮腫が著明であったため、結石を除去するにとどめ、膀胱切石術術後18日目の9月26日 TUR-BN を施行した。

術後経過：膀胱留置カテーテルは TUR-BN の術後6日目に抜去した。抜去後一時的に stress incontinence がみられたが排尿状態はおおむね改善し、TUR-BN の術後27日目に退院した。外来通院となっても膿尿は消失せず、約6カ月経過した1973年3月22日の血清クレアチニン値は24.1 mg/dl, BUN は130 mg/dl とさらに上昇し、患者に血液透析の必要性を説明したところ、その後来院せぬようになり、以後の消息は全く不明である。

結石の性状と分析結果：結石の表面は不整で茶色を呈し、大きさは $5.0 \times 4.2 \times 4.0$ cm, 重量100 g の巨大なものである (Fig. 3)。剖面では結石の核部に相当する中心部が外殻部と同じ茶かっ色を呈し、中間層

では茶かっ色の部分と黄白色の部分の層状配列しているのが観察された (Fig. 4)。結石の成分分析は赤外線分光分析 (KBr) 法で行なった。その結果リン酸マグネシウムアンモニウム (struvite) とプリン体の混合結石であることが判明した。しかしながらプリン体の同定については結論がでず、6年余経過した最近になって成分未同定の結石を再検討する機会があり、この結石についても剖面の色調などを十分観察しながら再度同様の方法で分析した。Fig. 5 は茶かっ色を呈する中心部および外殻部の赤外線吸収スペクトルを示し、2, 8-dihydroxyadenine と同定した。中間層の黄白色を呈する部分の赤外線吸収スペクトルを Fig. 6 に示すが、リン酸マグネシウムアンモニウムあるいは第2リン酸マグネシウム (newberyite) と 2, 8-dihydroxyadenine が混合したパターンを示し、X線回折 (粉末) 法でも全く同じ結論を得た。



Van Acker, K.J. et al.: New Engl. J. Med., 297:127, 1977. より改変

Fig. 7 ヒトにおけるアデニン化合物の主な代謝経路。

考察

2, 8-dihydroxyadenine を主成分とする尿路結石症の報告例はきわめて少なく、著者の調べた限りでは2報告者^{1,2)}による3症例のみであり、本邦における報告例はみあたらない。すでに報告されている3症例はすべてプリン体代謝経路の1酵素である adenine phosphoribosyl-transferase (E.C. 2.4.2.7.) (以下 APRT と略記する。) の完全欠損が証明されている。すなわち Fig. 7 に示すように APRT の完全欠損により正常ならばほとんど尿中に証明されない adenine, 8-hydroxyadenine およびきわめて難溶性である 2, 8-dihydroxyadenine の排泄増加がおこり、このため結石が形成されると説明されている。自験例では結石成分の同定が遅れたこと、初診時すでに尿毒症を呈し、患者に血液透析の必要性を説明した時点から通院が途絶し、消息不明であることから、家族も含めた APRT の検索はできていない。しかし前述したごとく結石成分の分析結果からみて 2, 8-dihydroxyadeninuria が存在し、これに尿路感染が加ってかかる巨大な膀胱結石を形成したと考えられる。左腎にみられたサンゴ状結石もその陰影からみて膀胱結石と同等のX線不透過性を有するので、結石成分も膀胱結石のそれと同じものと考えている。APRT 欠損症は遺伝性疾患であり homozygous では赤血球の APRT 活性が正常の1%以下、heterozygous では20~53%に低下していたことが報告されており²⁾、常染色体異常によるとされている。

Van Acker, et al.²⁾ の報告した家系では homozygous すなわち APRT 完全欠損の兄弟例がみられるが、兄弟間に尿中 2, 8-dihydroxyadenine 排泄量の差が認められないにもかかわらず、兄には結石を認めず、弟にのみ 2, 8-dihydroxyadenine 結石が認められたことについては興味もたれる。すでに報告された 2, 8-dihydroxyadenine 結石の保有者3例はすべて APRT 完全欠損症であるが、最近自験例と同時期に報告された黒田ら³⁾の症例では、赤血球の APRT 活性でみるかぎり部分欠損と考えられ、はなはだ興味深い。APRT 部分欠損症はさほど稀なものではなく、その頻度は人口総数の約1%とされている⁴⁾。

APRT 欠損症は homozygous (完全欠損)、heterozygous (部分欠損) にかかわらず、homozygous にみられる 2, 8-dihydroxyadenine 結石症以外は自覚的にも他覚的にも (種々の臨床検査値も含めて) 症候のないのが特徴のようである⁴⁾。すでに報告された 2, 8-dihydroxyadenine 結石症3例のうち2家系^{2,7)}の family study をみると APRT の部分欠損が証明され

ている家族のなかの2名が尿路結石症の既往を有するが、結石成分が 2, 8-dihydroxyadenine である証拠はみられていない。ことに痛風や高尿酸血症と APRT 欠損症の関連もみられないようである⁴⁾。自験例では初診時の検査において、血清尿酸値が 10.6 mg/dl と高値であったが、血清クレアチニンおよび BUN も高値を示し、すでに尿毒症状態に陥っていたためと考えている。

自験例が腎不全を呈するに至ったのは 2, 8-dihydroxyadenine の著しい難溶性が nephrotoxic となるため⁵⁾と考えられる。例えば 2, 8-dihydroxyadenine は尿の pH が 5.0 では 1 μ g/ml, pH 7.0 で 3 μ g/ml しか溶解しない。ちなみに尿酸では pH 5.0 で 150 μ g/ml, pH 7.0 では 2,000 μ g/ml 溶解する⁶⁾。

以上述べたごとく APRT 欠損症において臨床問題になるのは 2, 8-dihydroxyadenine による尿路結石症と腎機能障害であろう。したがって早期の診断と治療が患者生命に直接かわるといっても過言ではない。つぎに本結石症の診断と治療について述べる。

2, 8-dihydroxyadenine 結石は尿酸結石と同じく成分が単一であればX線上 shadow negativeである^{2,3,7)}ので、幼少時より男女を問わずX線上 shadow negative の結石を頻回に排出し、尿酸をはじめとする一般の血液および尿の諸検査に異常を認めない症例は本症を念頭におくべきである。結石成分の分析はことの他重要であり本症の診断の端緒となる。著者が用いた赤外線分光分析法によれば、他のX線上 shadow negative である尿酸、尿酸塩および xanthine と識別することが十分可能である。

結石が 2, 8-dihydroxyadenine であれば 2, 8-dihydroxyadeninuria が証明される。さらに high voltage electrophoresis⁸⁾により赤血球の APRT 活性の検査を行えば診断はより確実となる。

治療については多量の水分摂取によって、十分な尿量を得ることが不可欠であるが、低リン食ならびに xanthine oxidase inhibitor である allopurinol の投与により尿中の 2, 8-dihydroxyadenine の排泄量が低下し、結発生石を防止しえたとの報告²⁾がみられる。前述した黒田ら³⁾の症例でも allopurinol の投与が有効であったという。

結語

尿路結石の成分としては稀な 2, 8-dihydroxyadenine を含有する巨大な膀胱結石症の1例を報告した。本結石症の原因とされる adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損症に関する検索は、患者の消息が不

明となった後に結石成分の同定がなされたため、行なうことができなかった。本結石は成分が単一であればX線上 shadow negative であるため、尿酸、尿酸塩および xanthine 結石との鑑別がきわめて重要である。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜った園田孝夫終授に感謝いたします。本論文の要旨は、第84回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

1) Cartier, P. and Hamet, M.: *C. R. Acad. Sc. Paris*, **279**: 883, 1974.

2) Van Acker, K. J. et al.: *New Engl. J. Med.*, **297**: 127, 1977.

3) 黒田昌男・ほか: Personal communication.

4) Fox, I. H. et al.: *Medicine*, **56**: 515, 1977.

5) Bendich, A. et al.: *J. Biol. Chem.*, **183**: 267, 1950.

6) Watts, R. W. E.: *Postgrad. Med. J.*, **53** (Suppl 2): 7, 1977.

7) Debray, H. et al.: *Pediat. Res.* **10**: 762, 1976.

8) Cartier, P. and Hamet, M.: *Clin. Chim. Acta*, **20**: 205, 1968.

(1978年10月19日受付)